

1920
sup
Lane Medical
UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE — PROFESSEUR M. ROCH

A propos d'un cas d'anémie aplastique

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Miodrague Petrovitch

DE BELGRADE

(ROYAUME DES SERBES, CROATES ET SLOVÈNES)

GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1928

Thèse N° 1256

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Mr le Professeur M. ROCH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mars 1928.

Le Doyen :

Prof. Dr M. Roch.

*A la mémoire
de mon regretté frère Alexandre.*

*A la mémoire
de mon vénéré grand-père.*

Au début de ce travail, nous sommes heureux d'exprimer à Monsieur le Prof. M. ROCH notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.

Nous tenons à remercier également le Dr MOZER, chef de clinique, pour l'aide qu'il nous a donnée dans l'élaboration de ce travail.

A PROPOS D'UN CAS D'ANÉMIE APLASTIQUE

INTRODUCTION

Une certaine imprécision règne dans la classification des anémies. Les auteurs français et allemands y procèdent en partant de points de vue un peu différents et leur terminologie surtout n'est pas identique, ce qui prête à quelque confusion. Pour les auteurs allemands par exemple, pour NÆGELI en particulier, le terme de « pernicieux » a une signification tout à fait précise et ne se rapporte qu'à l'anémie de type Biermer, le plus souvent cryptogénétique, caractérisée par des phénomènes hémolytiques et par la présence dans le sang d'une réaction normo et mégalo-blastique, anatomiquement par un état d'hyperplasie érythroblastique réactionnel du tissu médullaire. Pour certains auteurs français, ce même terme de pernicieux n'a souvent qu'une signification pronostique et est à peu près synonyme de grave et de mortel; il s'applique de ce fait aussi bien à la maladie de Biermer qu'à l'anémie aplastique d'Ehrlich. C'est ainsi qu'AUBERTIN écrit que « l'anémie aplastique est la plus pernicieuse de toutes les formes d'anémie » et que dans un même chapitre sur l'« anémie pernicieuse » il groupe, à côté de l'anémie de type Biermer, l'anémie des enfants nourris au lait de chèvre, l'anémie à hématies falciformes et certaines anémies aplastiques de l'enfant et de l'adulte. A l'opposé, les auteurs germaniques insistent depuis EHRlich sur les caractères particuliers de l'anémie aplastique, dont ils font une entité tout à fait séparée de l'anémie pernicieuse, opposée même à cette dernière du fait qu'elle dépendrait d'une anhématopoïèse primitive et que les phénomènes hémolytiques n'y joueraient qu'un rôle

très secondaire, qu'enfin, le tissu médullaire, contrairement à ce que l'on voit dans la maladie de Biermer, trahirait une déficience fonctionnelle plus ou moins absolue.

Mais il n'y a pas seulement entre ces divers auteurs une divergence de terminologie, et en France, AUBERTIN, BABONNEIX considèrent volontiers que même l'anémie aplastique serait de nature hémolytique et que l'absence de réaction médullaire constatée à l'autopsie, traduirait simplement l'épuisement fonctionnel terminal de la moelle.

De telles divergences de conception nosologique créent des difficultés dans l'interprétation à donner à de nombreuses observations. De plus, l'incertitude où nous sommes concernant l'étiologie de la majorité de ces états anémiques, tant pernicieux qu'aplastiques, contribue à maintenir l'imprécision des classifications.

Les cas typiques d'anémie aplastique, au sens où le comprenait EHRLICH, par anhématopoïèse primitive sont très rares, beaucoup plus que la maladie de Biermer dont la fréquence tend, semble-t-il, à augmenter depuis quelques années. Nous voudrions rapporter ici une observation d'anémie aplastique, pensant par son exposé clinique et par les examens histologiques qui ont pu être faits après la mort, montrer qu'il s'agit d'une affection particulière bien différente à de nombreux égards de la maladie de Biermer. Nous pensons en effet qu'il y a lieu de dissocier nettement ces deux types d'anémie qui relèvent de syndrômes médullaires bien différents.

Notre cas, qui concerne un homme traité pour une affection cutanée par des doses assez minimales de Rayons X, pose de plus la question du rôle éventuel de ces rayonnements sur le déclenchement de l'anémie.

OBSERVATION

Mr P., électricien, âgé de 44 ans, est envoyé à l'Hôpital le 7 septembre 1927 pour hémorragies multiples.

Nous relevons dans son anamnèse les points suivants : Ses parents sont morts âgés. Il a deux frères et quatre sœurs qui tous sont bien portants. Sa femme et ses deux enfants le sont également. Lui-même a été atteint de maladies d'enfance banales qu'il ne peut préciser et a toujours au demeurant joui d'une bonne santé. On ne relève rien dans ses antécédents qui puisse faire penser à une diathèse sanguine quelconque : teint normal, pas de tendance insolite à faire des hémorragies ou des ecchymoses. Il a fait son service militaire.

Depuis l'âge de 20 ans, notre malade est sujet à des poussées d'eczéma localisé à la cuisse et à la jambe droite. Divers traitements locaux et généraux n'étaient jamais parvenus à enrayer comme il faut ces poussées jusqu'en 1925 où furent entreprises des séances de radiothérapie ; celles-ci ont eu une efficacité plus manifeste que les précédentes thérapeutiques. Nous reviendrons de façon plus détaillée sur ce traitement afin de discuter de son rôle étiologique éventuel dans l'anémie qui est survenue par la suite.

Relevons encore qu'en 1918 P. a eu une grippe assez violente. Il semble s'en être bien remis ; c'est cependant depuis cette époque, c'est-à-dire depuis près de 10 ans, qu'il fait remonter certains troubles, tels que faiblesse, céphalées, vertiges qui l'entravent dans son travail.

Il est occupé comme électricien et n'a aucune occasion professionnelle d'entrer en contact avec des produits toxiques, soit benzol, soit plomb. Le malade nie toute habitude d'éthylisme et toute infection vénérienne.

Le début objectif de l'affection actuelle peut être résumé de la manière suivante :

Dans le courant de l'été 1927 il se sent particulièrement fatigué. Il est pris un jour brusquement d'une diarrhée accompagnée d'une petite hémorragie rectale, laquelle est attribuée par lui à des hémorroïdes. Le même phénomène récidivant quelques jours plus tard, un médecin est appelé qui dès ce moment est frappé par la pâleur du teint du malade et par la décoloration de ses muqueuses. Peu après survient encore un épistaxis spontané. A la fin d'août, à la suite de l'avulsion d'une prémolaire, une nouvelle hémorragie se produit au niveau de la gencive, que le médecin a grand peine à enrayer. Le malade est dès lors de plus en plus anorexique et vertigineux; on remarque dans son entourage que la moindre contusion se traduit par une vaste ecchymose cutanée. C'est dans ces conditions que le malade est envoyé à l'Hôpital.

Nous nous trouvons en présence d'un homme subfébrile, en bon état de nutrition, mais avec des téguments très pâles et jaunâtres. On remarque sur le bras et la cuisse de grands placards ecchymotiques résultant d'injections hypodermiques d'huile camphrée. La dentition est en mauvais état; il y a de la pyorrhée alvéolaire et quelques dépôts sagneux, hémorragiques sur les gencives. On note la présence de ganglions hypertrophiés dans les régions claviculaires, mais pas ailleurs. Il n'y a pas de prurit.

A l'auscultation des poumons, rien de particulier n'est à signaler. Au niveau de la région mésocardiaque on perçoit un souffle systolique, sans propagation, qui certainement est de nature anorganique et doit être mis en relation avec l'anémie. Le cœur est rapide et régulier (100).

La langue est sèche, saburrale. Les amygdales sont grosses avec une petite ulcération de chaque côté. L'abdomen est souple. Le foie est de dimension normale; il est indolore. La matité splénique est perceptible sur une hauteur de 10 cm. Dans les selles la réaction du gaïac est positive.

Les urines ne contiennent rien d'anormal, notamment pas d'albumine, ni d'urobiline.

Le 1^{er} septembre, c'est-à-dire une semaine avant son entrée dans le service de médecine, un examen du sang avait donné la formule suivante :

Hémoglobine	50 %
Globules rouges	1,756,000
Globules blancs	2,100
Lymphocytes	95 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %

Le 6 septembre, à son entrée, nous trouvons la formule suivante, qui montre l'accentuation de l'anémie et révèle par ses caractères l'absence de réaction des organes hématopoïétiques :

Hémoglobine	30 %
Globules rouges	1,130,000
Globules blancs	1,100
Lymphocytes	95 %
Polynucléaires neutrophiles	2 %
Polynucléaires non segmentés	1 %
Grands mononucléaires . .	1 %

Très légère anisocytose. Aucune hématie nucléée, ni normoblastes, ni mégalo blastes. Pas de polychromatophilie. Aucune forme myélocytaire. Rareté extrême des plaquettes sanguines. Le temps de saignement est de 26 minutes; le temps de coagulation de 8 minutes. L'hémoculture reste stérile. La réaction de Wassermann est négative.

Le 8 septembre, en raison de l'état critique du malade et de la persistance des manifestations hémorragiques, on pratique une transfusion de 120 cm³. de sang citraté. L'intervention est au moment même bien supportée, mais une demie heure plus tard le malade fait un choc assez brutal : la température s'élève à 41,3°, la pression sanguine tombe à 6. Un traitement tonicardiaque et des injections d'adrénaline permettent au malade de supporter cet incident et dès ce moment on constate la cessation des hémorragies

gingivales. Celles-ci reprennent cependant deux jours plus tard et l'état du malade devient tout à fait précaire. Il est depuis quelques jours atteint d'une cessité presque absolue et l'examen du fond de l'œil montre qu'il s'agit là encore d'hémorragies dans la rétine.

Le 10 septembre, l'examen du sang donne :

Hémoglobine	24 %
Globules rouges	1,160,000
Globules blancs	1,250
Lymphocytes	96 %
Polynucléaires neutrophiles	4 %

Toujours aucune forme soit de la série rouge, soit de la série blanche, traduisant un effort de régénération quelconque.

On essaie vainement de lutter contre cette tendance aux hémorragies par des injections d'Hémostyl. La température s'élève (39-39,5), en rapport avec de la bronchopneumonie, et le malade meurt le 13 septembre.

L'autopsie a été faite à l'Institut pathologique sous la direction du Prof. ASKANAZY qui a eu la grande obligeance de nous communiquer le protocole de son examen; nous en extrayons le résumé suivant:

Homme de m. 1,70, pesant 70 kilos. Grande pâleur des téguments. Placards ecchymotiques sur les deux cuisses.

Status abdominal: Météorisme des anses intestinales. Pas d'ascite. La rate n'est pas visible à l'ouverture de la cavité abdominale; elle mesure $14 \times 7,5 \times 4$ cm. et pèse 280 gr.; elle est lisse, de consistance un peu diminuée. A la coupe, la pulpe est rouge-foncé, non diffuente; le dessin de ses trabécules est assez bien visible.

Les reins pèsent 250 gr., ils se laissent facilement décortiquer. leur parenchyme est pâle. Les surrénales sont autolysées.

Le pancréas présente un aspect normal. La muqueuse de l'estomac est tuméfiée, semée de petits points rouges que recouvrent des mucosités sanguinolentes. Dans le duodénum

on constate la présence de liquide biliaire jaune-verdâtre. Les voies biliaires sont perméables. Dans la partie inférieure de l'iléon on remarque une tuméfaction des plaques de Peyer et la présence de petites ulcérations hémorragiques. Le colon contient des matières fécales sanglantes.

Le foie mesure $28 \times 10 \times 7$ cm. et pèse 1,860 kilo; il est lisse, brun. Sa structure acineuse est bien visible à la coupe. La réaction au sulfure d'ammonium y est très légèrement positive. La vésicule biliaire, remplie d'une bile jaune ne contient pas de calculs.

Mœlle osseuse: au niveau du fémur, sur toute la longueur de la diaphyse, la mœlle est grasseuse, jaune. Ce n'est qu'au niveau des trochanters que l'on trouve quelques îlots de tissu myéloïde rougeâtre.

Les vertèbres à la coupe sont adipeuses, jaunâtres, marbrées de traînées rouge-grisâtre.

Le sternum présente le même aspect et les mêmes teintes.

À l'écrasement des côtes on obtient un suc clair, jaunâtre, dont un frottis permet de reconnaître des polynucléaires en très petite quantité, par contre des lymphocytes en abondance. Les globules rouges y sont peu nombreux.

Des coupes ont été faites au niveau du fémur, d'une côte et du sternum.

Fémur: Toute la coupe présente de grosses cavités de tissu adipeux. Sur les bords de ces alvéoles on distingue des cellules éparses, ou entraînées, ou encore en petits amas. Il s'agit en grande prédominance de lymphocytes plus ou moins jeunes (lymphoblastes). On ne voit aucun polynucléaire, très rarement un myélocyte neutro ou éosinophile. De petits amas d'hématies sont localisés surtout aux environs des vaisseaux; ils semblent en rapport avec des hémorragies. Dans les vestiges du tissu médullaire, on voit quelques normoblastes; pas de mégaloblastes. Aucun mégakaryocyte. Il n'y a pas d'ostéosclérose.

En résumé, une moelle surtout adipeuse, en état de dégénérescence presque totale.

Côte: L'aspect général est le même. On y trouve cepen-

dant de rares polynucléaires avec noyaux plus ou moins pycnotiques.

Sternum : Sur une partie de la coupe, le tissu médullaire est un peu mieux conservé que sur les autres préparations : quelques myélocytes et normoblastes. Pas de mégakaryocytes. Ailleurs, dégénérescence grasseuse complète.

* * *

En résumé, un homme d'âge moyen, ne présentant pas d'antécédents particuliers, est pris assez brusquement d'entérorrhagie et d'épistaxis. L'examen du sang fait constater une anémie considérable sans aucun signe d'activité hématopoïétique. Cette anémie et la diathèse hémorragique qui l'accompagne s'exagèrent rapidement (un million de globules rouges, hémorragies bisextiles, buccales, rétinienes, ecchymoses multiples) et le malade meurt.

L'examen nécropsique des organes hématopoïétiques confirme l'absence de réaction que faisait suspecter l'allure clinique de la maladie ; la moëlle est en état de dégénérescence grasseuse ; dans les quelques zones où le tissu a garde macroscopiquement un aspect rougeâtre à peu près normal, l'examen histologique montre la grande prédominance des éléments lymphoïdes et la rareté des cellules jeunes de la série myéloïde et érythrocytaire, l'absence sur ces frottus également des mégakaryocytes.

Une telle observation prête à diverses considérations.

Disons tout d'abord qu'il s'agit bien d'une anémie aplasique, d'une anémie par anhématopoïèse par myélophthisie. Nous retrouvons de façon très typique les caractères soit cliniques, soit anatomiques de l'anémie d'Ehrlich et à bien des égards un tel cas doit être séparé absolument de l'anémie perniciose de Biermer dont il ne constitue pas la phase terminale.

Cliniquement c'est une anémie grave, rapidement et régulièrement progressive malgré toute thérapeutique ; cette évolution est bien plus brutale que celle de la maladie de

Biermer que l'on parvient généralement à enrayer, du moins au cours de la première ou de la deuxième poussée de déglobulisation. Insistons également sur l'intensité et la précocité des manifestations hémorragiques; cette diathèse fut dans ce cas-ci particulièrement évidente; le début clinique de l'affection s'est fait par des hémorragies intestinales, des épistaxis, et cette tendance à saigner n'a fait que s'accroître jusqu'à la fin. Cette dyscrasie sanguine se traduisait par un allongement notable du temps de saignement et à l'autopsie par la constatation d'ecchymoses endocardiques, péricardiques, gastriques, etc.. Ces hémorragies intenses ne se voient pas dans l'anémie de Biermer, elles sont particulières à l'anémie aplastique, au point qu'on pourrait, au début de la maladie, se demander si ce ne sont pas elles qui déterminent l'état anémique. Il n'en est rien, et l'examen hématologique, une biopsie médullaire éventuellement, montrent clairement dans ces cas, qu'il s'agit d'une insuffisance fonctionnelle de la moëlle dégénérée: absence de tous signes de réaction médullaire dans le sang, augmentation considérable des lymphocytes par rapport aux éléments à granulations (sorte d'agranulocytose), de plus disparition presque complète des plaquettes sanguines, phénomène que l'on doit bien mettre en relation plus ou moins directe avec la diathèse hémorragique.

Il y a là un syndrome global d'insuffisance hématopoïétique; l'atteinte porte aussi bien sur les éléments rouges que sur les éléments myéloïdes et sur les mégakaryocytes. C'est ce qui par certains auteurs a été qualifié de pan-myélophtisie.

Les examens histologiques de la moëlle sont instructifs à cet égard; il ne reste que des vestiges de foyers myélocytaires et érythroblastiques. Cette dégénérescence s'est faite au profit du tissu adipeux, mais qui n'a ici, semble-t-il, qu'une valeur de tissu de remplacement, il remplit la cavité médullaire déshabitée. Il est remarquable aussi que les éléments lymphoïdes sont relativement épargnés, ils concourent également à remplacer les éléments myé-

loïdes. La différence est manifeste d'une telle moelle avec ce que l'on constate dans une maladie de Biermer où, jusqu'à la mort, alors que l'anémie est bien au-dessous de un millon, la moelle est encore en pleine activité; il s'agit certes d'une dyshématopoïèse, c'est une moelle qui ne travaille pas normalement, mais qui constitue cependant un suprême effort de défense de l'organisme.

Les auteurs qui refusent de séparer l'anémie aplastique de l'anémie de Biermer allèguent que dans les deux cas on trouve des signes d'hémolyse, de destruction globulaire exagérée. Toutes ces anémies sont donc pour eux de nature hémolytique et l'absence de réaction médullaire ne serait qu'un phénomène secondaire. Chez notre malade on trouve en effet quelques signes d'hémolyse, mais très légers à côté de ceux que l'on constate dans la maladie de Biermer ordinaire; durant la vie il n'y avait pas d'urobilinurie et le sérum sanguin n'avait pas cette teinte jaune paille assez foncée, deux signes qui pour NÆGELI sont pour ainsi-dire constants dans l'anémie de Biermer; à l'autopsie, la réaction au sulfure d'ammonium n'était que légèrement positive dans le foie et était négative dans la rate et les reins. Nous pensons que les multiples hémorragies internes présentées par le malade suffisent à expliquer par la résorption sanguine une telle hémosidérose hépatique.

On ne saurait considérer notre cas comme l'aboutissement d'une maladie de Biermer; l'évolution clinique en a été bien différente et les constatations histologiques n'ont pas de rapports avec celles de l'anémie pernicieuse. Un tel cas serait plus facilement rapproché de certaines agranulocytoses, l'anémie aplastique pouvant être considérée comme un syndrome de déficience médullaire globale, tandis que dans l'agranulocytose l'atteinte ne porterait que sur les éléments myéloïdes.

ÉTIOLOGIE

L'étiologie de l'anémie aplastique, comme celle de la plupart des affections sanguines, est obscure. Y a-t-il un état anormal congénital ou du moins très ancien du système hématopoïétique qui se révélerait à une occasion quelconque? Il est souvent difficile de le dire. En fouillant l'anamnèse, on trouve assez souvent que ces malades ont toujours été pâles, qu'ils saignaient un peu facilement ou du moins que lors d'une écorchure insignifiante l'hémorragie avait une certaine peine à s'arrêter. On peut ainsi souvent suspecter un déficit latent du système hématopoïétique, mais en l'absence d'examen de sang anciens on ne peut guère être affirmatif, car ces individus n'étaient pas à vrai dire des malades avant le moment où l'anémie aiguë a commencé à évoluer.

Dans les antécédents de notre cas en particulier, il n'y a rien de net à relever; cependant un facteur étiologique spécial est peut-être en cause qui doit nous arrêter, c'est le traitement par les Rayons X qu'avait subi notre malade.

La question est à l'ordre du jour; des observations ont été rapportées d'anémies aplastiques dues à des radiations (Rayons X, radium, thorium); il s'agit généralement d'atteintes professionnelles chez des sujets exposés aux radiations de façon régulière et pendant très longtemps; par contre chez les malades traités même de façon intensive, pour des néoplasmes par exemple, on voit bien des anémies légères, mais on ne signale qu'exceptionnellement l'anémie grave aplastique (K. Faber). Il n'est cependant pas exclu, et c'est peut-être le cas ici, que chez un individu prédisposé, ayant déjà une moelle insuffisante, des doses de Rayons X qui seraient parfaitement inoffensives pour

d'autres, suffisent à déterminer l'aplasie progressive et totale, la dégénérescence du système hématopoïétique.

Nous ne saurions dire si chez notre malade une telle étiologie peut légitimement être invoquée; c'est affaire d'appréciation personnelle, car une documentation suffisante fait encore défaut à ce sujet. Disons seulement à titre documentaire que notre malade avait reçu au niveau du membre inférieur droit, sur ses placards eczémateux des rayons X émis par un tube IV Benoit, à distance de 30 cm., durant 5 à 6 minutes, à raison de huit séances en 1925, deux séances au début de 1926 et quelques séances dont nous ne pouvons préciser le nombre d'avril à juin 1927. C'est au mois d'août de cette même année, c'est-à-dire deux mois plus tard, que les symptômes anémiques et la diathèse hémorragique ont éclaté.

Il s'agissait donc là d'un traitement très bénin, peu intense, comme les dermatologues en font journellement; il serait en conséquence imprudent d'imputer un rôle étiologique quelconque aux rayons.

Nous posons seulement, sans y répondre, la question d'une insuffisance médullaire latente que ce traitement bénin aurait suffi à révéler.

CONCLUSIONS

1°. L'anémie aplastique d'Ehrlich, dont nous avons rapporté ci-dessus un cas typique, peut et doit être nettement séparée de l'anémie pernicieuse de type Biermer. Elle est beaucoup plus rare que cette dernière.

2°. A l'opposé de l'anémie de Biermer, de nature hémolytique, l'anémie aplastique est une anémie par anhématopoïèse due à un état dégénératif de la moëlle. Les processus hémolytiques y sont minimes, la légère hémosidérose qu'on rencontre parfois pourrait être mise en rapport simplement avec la résorption des hémorragies internes.

3°. L'anémie aplastique se distingue cliniquement par sa progression rapide et sans rémission jusqu'à la mort, par la diathèse hémorragique qui l'accompagne le plus souvent et à l'examen du sang par l'absence de tout signe d'activité réactionnelle de la moëlle.

4°. L'étiologie de l'anémie aplastique est obscure; dans notre cas se pose la question du rôle de séances répétées mais faibles de rayons X sur le déclenchement de l'anémie, l'organisme étant peut-être prédisposé par une déficience latente du système hématopoïétique.

BIBLIOGRAPHIE

- ACCOLAS. — L'anémie pernicieuse aplastique. Thèse de Lyon 1910
- AUBERTIN. — Article « Anémies » dans Nouveau Traité de Médecine. ROGER, WIDAL, TEISSIER, Paris 1927.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action des rayons X sur le sang et la moëlle osseuse. *Arch. de méd. exp.* mai 1908.
- BRULÉ et BOULIN — Anémie pernicieuse aplastique provoquée par le radium. *C. R. soc. méd. Hôp. Paris* 27 mars 1925.
- Knud FABER — Anémie aplastique chez un radiologue. *Acta radiologica* 1922, p. 110.
- A. ROSS — Anémie aplastique au cours du traitement par les rayons X. *Lancet*, 25 avril 1925.
-